

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-
исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

«15» *март* 20 21 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры болезней уха, горла и носа института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Экспериментальное обоснование применения мезенхимных стромальных клеток в лечении рубцовых повреждений голосового отдела гортани» выполнена на кафедре болезней уха, горла и носа института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Свистушкиным Михаилом Валерьевичем, 1993 года рождения, гражданин РФ, окончил ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2016 году по специальности «Лечебное дело».

В 2018 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 31.06.01 Клиническая медицина. Отчислен из аспирантуры в 2021 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1302/Ао выдана 23 июня 2021 года в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В настоящее время работает в должности ассистента кафедры болезней уха, горла и носа института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Старостина Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный консультант:

Тимашёв Пётр Сергеевич, доктор химических наук, доцент, директор Института регенеративной медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Экспериментальное обоснование применения мезенхимных стромальных клеток в лечении рубцовых повреждений голосового отдела гортани», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация Свистушкина Михаила Валерьевича «Экспериментальное обоснование применения мезенхимных стромальных клеток в лечении рубцовых повреждений голосового отдела гортани», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – болезни уха, горла и носа является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи по изучению в эксперименте *in vivo* потенциала мезенхимных стромальных клеток в восстановлении морфологических и механических характеристик голосовых складок при рубцовых повреждениях, что имеет существенное значение для клинической оториноларингологии.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертация М.В. Свистушкина «Экспериментальное обоснование применения мезенхимных стромальных клеток в лечении рубцовых повреждений голосового отдела гортани» актуальна как в научном, так и в клиническом аспекте. Существенное значение среди незлокачественных заболеваний гортани, приводящих к стойкой потере голоса, имеют рубцовые поражения и атрофия голосовых складок. Причины их формирования чрезвычайно многообразны – острое и хроническое воспаление, избыточные голосовые нагрузки, травма любой этиологии, в том числе при хирургических вмешательствах; эндотрахеальная интубация, пресбифония и т.д. Лечение пациентов с рубцами голосовых складок остаётся одной из самых сложных проблем ларингологии. Несмотря на разнообразие существующих методик, их результат в реабилитации голосовой функции непредсказуем и существенно ограничен. Эта проблема связана с тем, что разработанные способы лечения позволяют добиться смыкания складок за счет медиализации, увеличения объема вибрационного края, но не обеспечивают восстановление ультраструктуры слоев собственной пластинки слизистой оболочки голосовой складки, обеспечивающих её нормальную вибрацию и качество голоса соответственно. Изучение возможностей применения методов регенеративной медицины, в том числе клеточных технологий для восстановления таких

дефектов, представляет большой интерес, что отражается в растущем числе публикаций как в нашей стране, так и за рубежом. Безусловно, для их широкого клинического применения экспериментальные исследования *in vivo* являются необходимыми и своевременными. На сегодняшний день остаются открытыми многие вопросы как в изучении механизмов регенерации голосовых складок, выборе эффективного и безопасного источника клеток, подборе скаффолдов и тканеинженерных комплексов, так и в подходах к проведению доклинических исследований, которые позволят результативно транслировать разрабатываемые технологии в клиническую практику;

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Свистушкина М.В. получены им самостоятельно на базе кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автор принимал непосредственное участие во всех этапах проведения исследования, в том числе самостоятельно проводил эксперименты, связанные с хирургическими методами на лабораторных животных. Диссертант лично проводил сбор материала, его анализ и статистическую обработку данных;

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность и обоснованность результатов работы основана на подробном обзоре и анализе литературы, посвященной выбранной теме диссертации, достаточных размерах экспериментальных групп, четком соблюдении методик исследования, тщательной обработке полученных результатов при помощи современных методов статистической обработки данных. Достоверность первичной документации исследования подтверждена их экспертной оценкой;

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Данная работа является первым отечественным исследованием, показывающим возможности мезенхимных стромальных клеток (МСК)

костного мозга в восстановлении структуры голосового отдела гортани при рубцовых повреждениях.

Впервые в рамках одного исследования проведено экспериментальное обоснование эффективности репарации рубцовых повреждений голосового отдела гортани с помощью имплантации аутологичных и человеческих МСК.

Впервые на экспериментальной модели *in vivo* показаны возможности использования ПЭГ-фибринового геля и его комплекса с МСК костного мозга человека при восстановлении рубцовых повреждений голосовых складок.

Впервые дана комплексная оценка влияния МСК костного мозга на восстановление коллагеновых структур голосовых складок при рубцовых повреждениях.

Впервые показана эффективность МСК костного мозга в восстановлении локальных биомеханических свойств голосовых складок при рубцовых повреждениях;

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Усовершенствованная в ходе эксперимента модель хронического рубцового процесса голосовых складок на лабораторных животных может быть использована в дальнейших экспериментальных исследованиях по разработке способов восстановления структуры голосового отдела гортани с помощью методов регенеративной медицины и других новых технологий.

Полученные результаты достоверно и наглядно показывают механизмы восстановления голосовых складок при имплантации МСК костного мозга после иссечения рубца и являются основой для применения таких технологий в клинической практике, дальнейшей разработки новых методов лечения пациентов с рубцовыми повреждениями голосового отдела гортани;

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

В исследовании на основании комплекса морфологического, иммуногистохимического, исследования, атомно-силовой микроскопии, наноидентирования механических свойств доказано, что рубцовая ткань голосовых складок кролика, образующаяся на месте дефекта на фоне

имплантированных мезенхимных стромальных клеток костного мозга, по своему строению и механическим свойствам расположена ближе к нативной структуре голосовой складки по сравнению с дефектами, репарация которых проходит без введения клеток. Доказано, что МСК костного мозга, введенные в рану голосовой складки, способствуют её репарации. Дефект не регенерирует полностью, однако в замещенной ткани рубцовые процессы выражены слабее и морфологически она стоит ближе к нативной структуре голосовой складки по сравнению с дефектами, репарация которых проходит без введения клеток. Полученные результаты открывают новые перспективы в разработке эффективных методов лечения пациентов с рубцовыми повреждениями голосового отдела гортани;

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Экспериментальная модель, материалы и методы исследования, основные научные положения и выводы исследования используются в научно-исследовательских работах кафедры болезней уха, горла и носа и Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре болезней уха, горла и носа при изучении дисциплины «Инновации в оториноларингологии» для студентов, аспирантов клинических ординаторов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Исследование в рамках диссертационной работы «Экспериментальное обоснование применения мезенхимных стромальных клеток в лечении рубцовых повреждений голосового отдела гортани» одобрено локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) протокол № 03-20, от 19.02.2020;

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация «Экспериментальное обоснование применения мезенхимных стромальных клеток в лечении рубцовых повреждений голосового отдела гортани» соответствует паспорту специальности 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 3 статьи в научных изданиях, индексируемых Scopus, 7 публикаций в сборниках материалов международных и Всероссийских научных конференций (из них 2 – зарубежных конференций).

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (не менее 2):

- 1) Свистушкин В.М., Старостина С.В., Свистушкин М.В., Побиванцева А.А., Архипов М.В. Возможности регенеративной медицины в оториноларингологии (обзор литературы) / Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 15–19. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190641
- 2) Свистушкин В.М., Старостина С.В., Свистушкин М.В., Тимашев С.Ф., Шехтер А.Б., Файзуллин А.Л., Побиванцева А.А., Луничева А.А., Лебедева Г.В. Влияние мезенхимных стромальных клеток на восстановление структуры голосовых складок при рубцовых изменениях. Контролируемое экспериментальное исследование / Фарматека. 2020;27(5):61–67. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.5.61-67>.
- 3) Возможности клеточных технологий в лечении рубцовых поражений голосовых складок. Свистушкин В.М., Старостина С.В., Люндуп А.В., Дедова М.Г., Будейкина Л.С., Свистушкин М.В., Крашенинников М.Е., Барановский Д.С. / Вестник Российской академии медицинских наук. 2016. Т. 71. № 3 – С. 190-199. (рецензируется в Scopus; Q3)

- 4) Collagen fibrillar structures in vocal fold scarring and repair using stem cell therapy: a detailed histological, immunohistochemical and atomic force microscopy study Svistushkin M.V., Svistushkin V.M., Starostina S.V., Kotova S.L., Shekhter A.B., Frolova A.A., Fayzullin A.L., Butnaru D.V., Timashev P.S., Timashev S.F., Akovantseva A.A., Bezrukov E.A., Sukhanov R.B. / Journal of Microscopy – 2019 – Т. 274. № 1 – С. 55-68. (рецензируется в Scopus; Q2)
- 5) Vibration activity of the vocal folds and a new instrumental technique for their study. Mikhail I. Belovolov, Vladimir M. Paramonov, Mikhail M. Belovolov, Mikhail V. Svistushkin, Valery M. Svistushkin, Maxim V. Arkhipov, Zhanna T. Mokoyan, Viktoriya A. Timofeeva, Svetlana L. Kotova, Peter S. Timashev, Sergey F. Timashev / Optical Engineering. 59(6), 061611 (2020), doi: 10.1117/1.OE.59.6.061611 (рецензируется в Scopus; Q1)

В ИНЫХ ИЗДАНИЯХ:

- 1) Frolova A., Svistushkin M., Kotova S., Svistushkin V., Shekhter A., Timashev Vocal fold scarring and repair through the eyes of atomic force microscopy P. Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine // The 3rd International Symposium. Book of abstracts. 2018. P. 107-108.
- 2) Свистушкин В.М., Старостина С.В., Люндуп А.В., Дедова М.Г., Будейкина Л.С., Свистушкин М.В. Разработка способа лечения рубцовых поражений голосовых складок с использованием мезенхимальных костномозговых стволовых клеток // В сборнике: 2-й Национальный Конгресс по регенеративной медицине. Материалы конгресса. 2015 – С. 176-177.
- 3) Свистушкин М.В., Свистушкин В.М., Тимашев П.С., Старостина С.В., Шехтер А.Б., Котова С.Л., Фролова А.А., Беловолов М.И., Беловолов М.М., Тимофеева В.А., Тимашев С.Ф. Возможности клеточной терапии в восстановлении биомеханических свойств голосовых складок при рубцовых повреждениях. Экспериментальное исследование // В книге:

- Медицинская физика (ТКМФ-7) // Сборник тезисов VII Троицкой конференции с международным участием. Москва. 2020. С. 215-217.
- 4) В. М. Свистушкин, С. В. Старостина, М. В. Свистушкин, П. С. Тимашев, С. Л. Котова, А. Б. Шехтер, А. А. Фролова, А. А. Акованцева, А. Л. Файзуллин / Экспериментальное исследование микроструктуры рубцов голосовых складок после терапии мезенхимными стромальными клетками // Материалы VIII Петербургского форума оториноларингологов России. 2019. С. 312-313.
 - 5) М. В. Свистушкин, В. М. Свистушкин, П. С. Тимашев, С. В. Старостина, А. Б. Шехтер, С. Л. Котова, А. А. Фролова, М. И. Беловолов, М. М. Беловолов, В. А. Тимофеева, С. Ф. Тимашев Экспериментальное обоснование возможностей клеточной терапии в лечении рубцовых повреждений голосового отдела гортани // Материалы IX Петербургского форума оториноларингологов России. 2020. С. 277-278.
 - 6) M. Svistushkin, S. Kotova, A. Shekhter, V. Svistushkin, A. Akovantseva, A. Frolova¹, A. Fayzullin, S. Starostina, P. Timashev / Restoration of Extracellular Matrix Proteins in Vocal Fold Scars after Mesenchymal Stem Cell Implantation: an Experimental Study // TERMIS EU 2019 Meeting Abstract book. 2019. P.1201.
 - 7) Свистушкин Михаил Валерьевич / Разработка способа лечения рубцовых поражений голосовых складок с применением аутологичных мезенхимальных костномозговых стволовых клеток // Сборник тезисов участников форума «Наука будущего – наука молодых» – Севастополь – 2015. Том 2, 447 с.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) Форуме «Наука будущего – наука молодых» (Севастополь, 29 сентября-2 октября 2015);

- 2) Научно-практической конференции оториноларингологов ЦФО «Актуальное в оториноларингологии» (Москва, 24-25 октября 2019)
- 3) VIII Петербургском форуме оториноларингологов России. (Санкт-Петербург, 23-25 апреля 2019).
- 4) Собрании Европейского отдела Международного общества тканевой инженерии и регенеративной медицины (TERMIS EU 2019); (Родос, Греция, 27-31 мая 2019)
- 5) VII Троицкой конференции с международным участием "Медицинская Физика" (ТКМФ-7); (Троицк, 19-21 октября 2020)
- 6) IX Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 5-7 октября 2020)
- 7) IV Сеченовском международном биомедицинском саммите 2020 (SIBS 2020) (Москва, 17-18 ноября 2020)
- 8) 13-й Конгрессе Европейского Ларингологического общества (ELS Meeting, on-line, Штутгарт, Германия, 28 мая 2021).
- 9) IX Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 24-26 мая 2021).

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Свистушкина Михаила Валерьевича «Экспериментальное обоснование применения мезенхимных стромальных клеток в лечении рубцовых повреждений голосового отдела гортани» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук в диссертационном совете по специальности 14.01.03 –
Болезни уха, горла и носа.

Заключение принято на заседании кафедры болезней уха, горла и носа
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет).

Присутствовало на заседании 16 человек.

Результаты голосования: «за» – 15 чел., «против» – 0 чел.,
«воздержалось» – 0 чел., протокол № 1 от 30 августа 2021 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



В.М. Свистушкин